

FECHA DE RECEPCIÓN: 21 de marzo de 2022

FECHA DE ACEPTACIÓN: 21 de junio de 2022

FECHA DE PUBLICACIÓN: 12 de septiembre de 2022

**FUENTE DE FINANCIAMIENTO:** Programa de Articulación y Fortalecimiento Federal de las Capacidades en Ciencia y Tecnología COVID-19 - COFECYT, Ministerio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (Proyecto BUE 69).

**\*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:**  
cesandi@criba.edu.ar

**REGISTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD N°:** IS003538

## VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE COVID-19 MEDIANTE TESTEOS AGRUPADOS FOCALIZADA EN TRABAJADORES DE SALUD ASINTOMÁTICOS EN BAHÍA BLANCA

### *COVID-19 epidemiological surveillance through pool testing focused on asymptomatic healthcare workers in the city of Bahía Blanca*

\* **María del Carmen Esandi**<sup>1</sup>. Bioquímica, PhD.  
**Joel Marinovich**<sup>2</sup>. Bioquímico.  
**Ignacio Bergé**<sup>1</sup>. Bioquímico.  
**Nicolás Ariel García**<sup>3</sup>. Dr. en Física.  
**Olga Lorena German**<sup>1</sup>. Dra. en Bioquímica.  
**Victoria Belén Ayala-Peña**<sup>1</sup>. Dra. en Bioquímica.  
**Fermin Sierra**<sup>2</sup>. Bioquímico.  
**María Gabriela Serralunga**<sup>4</sup>. Lic. en Oceanografía.  
**María Eugenia Esandi**<sup>5</sup>. Médica, Mag. en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Gestión.  
**Marta del Valle**<sup>5</sup>. Lic. en Bioquímica, Mag. en Educación para Profesionales de la Salud.  
**Cecilia Bouzat**<sup>1</sup>. Dra. en Bioquímica.

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB), Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur/Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNS/CONICET), Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero, Departamento de Ciencias de la Salud, UNS, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> IFISUR, Departamento de Física, UNS/CONICET, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Departamento de Matemática, UNS, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup> Departamento de Economía, UNS, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**RESUMEN. INTRODUCCIÓN:** Uno de los desafíos más relevantes al comienzo de la pandemia consistió en implementar estrategias dirigidas a prevenir la transmisión del virus SARS-CoV-2 y mitigar el impacto de la COVID-19. El propósito de este estudio fue contribuir a reducir la transmisión comunitaria a través de una iniciativa interinstitucional, cuyos objetivos fueron validar un método de detección de ARN del SARS-CoV-2 e implementar y evaluar la vigilancia en trabajadores de salud asintomáticos de instituciones de salud pública de Bahía Blanca. **MÉTODOS:** Se validó una prueba de detección del gen E del coronavirus mediante RT-PCR a partir de ARN aislado de hisopados nasofaríngeos. Para aumentar la capacidad de testeo se validó la detección del ARN viral en muestras agrupadas (*pooles*). Se realizó un estudio de cohorte prospectiva entre el 15/09/20 y el 15/09/21. **RESULTADOS:** La sensibilidad y especificidad de la prueba en muestras individuales fue del 95% (IC 95%: 85%-100%). La sensibilidad de la detección en *pooles* fue del 73% (IC 95%: 46%-99%) y la especificidad, del 100%. A lo largo de la vigilancia se incluyeron 855 trabajadores y 1764 hisopados, con una incidencia acumulada anual de 2,3% (IC 95%: 1,2%-3,4%). Se detectaron 20 casos asintomáticos positivos. **DISCUSIÓN:** El tamizaje de trabajadores de salud asintomáticos en la pandemia contribuyó a reducir el riesgo de brotes hospitalarios. Asimismo, se generó un marco de trabajo interdisciplinario aplicable a otros problemas de salud.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; RT-PCR; Tamizaje; Asintomáticos; Trabajadores de la Salud

**ABSTRACT. INTRODUCTION:** One of the most important challenges at the beginning of the pandemic was to implement strategies to prevent SARS-CoV-2 virus transmission and reduce the impact of COVID-19. The purpose of this study was to contribute to the reduction of community transmission through an interinstitutional initiative, aimed at validating a SARS-CoV-2 RNA detection method, and at implementing and assessing the surveillance of asymptomatic infected healthcare workers (HCWs) at public health institutions in the city of Bahía Blanca. **METHODS:** To validate a coronavirus RNA detection method, RNA was extracted from nasopharyngeal swabs and identification of the viral E gene was done by RT-PCR. Validation of sample pooling was performed to increase the testing capacity. A prospective cohort study was conducted from 15 September 2020 to 15 September 2021. **RESULTS:** The sensitivity and specificity of the test in individual samples was 95% (CI 95%: 85%-100%). The sensitivity of the pooling strategy was 73% (CI 95%: 46%-99%) and the specificity was 100%. A total of the 855 HCWs were included in the surveillance and 1764 swabs were performed, with an annual cumulative incidence of 2.3% (CI 95%: 1.2%-3.4%), and 20 positive asymptomatic cases were detected. **DISCUSSION:** The screening of asymptomatic HCWs during the pandemic contributed to reduce the risk of outbreaks in hospital settings. Moreover, an interdisciplinary team framework applicable to other health problems was generated.

**KEY WORDS:** COVID-19; RT-PCR; Screening; Asymptomatic; Healthcare Workers

## INTRODUCCIÓN

Uno de los desafíos más relevantes al comienzo de la pandemia consistió en implementar estrategias dirigidas a prevenir la transmisión del virus SARS-CoV-2 y mitigar el impacto de la COVID-19. La identificación y aislamiento de los casos confirmados y sospechosos y el rastreo exhaustivo de los contactos fueron medidas cruciales para su control. Sin embargo, la efectividad de estas estrategias dependía de aspectos de diversa índole. Dentro de este marco debían considerarse parámetros epidemiológicos, como el número de infecciones secundarias generadas por cada caso nuevo (tasa de reproducción viral) y la transmisión del virus antes del inicio de los síntomas<sup>1</sup>.

Algunos grupos poblacionales, cuya situación laboral impedía realizar el aislamiento físico obligatorio y preventivo, se enfrentaban a un mayor riesgo de exposición al virus. Por ejemplo, la situación del personal de salud era crítica. Los trabajadores que contraían la infección debían ser asistidos y aislados, lo que reducía el personal disponible para la atención y sobrecargaba a quienes continuaban trabajando. Esta situación profundizaba la crisis y ponía en riesgo la capacidad de respuesta del sistema de salud<sup>2-4</sup>.

El porcentaje de personas infectadas con SARS-CoV-2 con carácter asintomático o presintomático constituye un factor que aún en la actualidad dificulta el control de la pandemia<sup>5-8</sup>. Se ha reportado que las cargas virales en pacientes asintomáticos y sintomáticos no vacunados son similares<sup>9,10</sup>. Al seguir en contacto con el resto de la población, los individuos asintomáticos pueden transmitir la enfermedad y acelerar la transmisión viral en la comunidad, sobre todo cuando trabajan en lugares cerrados<sup>11</sup>. Estudios efectuados en comunidades cerradas revelaron no solo la existencia de una prevalencia relativamente alta de portación asintomática, sino las posibles implicancias de este hecho en la salud pública<sup>12-14</sup>.

La identificación de individuos asintomáticos o presintomáticos a través del testeado rápido, su aislamiento precoz y el rastreo de sus contactos constituyó una intervención necesaria para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 en la comunidad, sobre todo en grupos de alto riesgo, como el personal de la salud.

Entre septiembre de 2020 y septiembre de 2021 se realizó una investigación con enfoque traslacional a través de la acción coordinada de instituciones del ámbito científico, académico, político y asistencial. Su propósito fue contribuir a la reducción de la transmisión comunitaria del coronavirus en la ciudad de Bahía Blanca mediante la identificación de individuos asintomáticos portadores de ARN del SARS-CoV-2 pertenecientes a equipos de salud. Los objetivos específicos fueron: a) aplicar y validar un método de detección de ARN de SARS-CoV-2 basado en el uso de una reacción de transcripción inversa y una PCR cuantitativa (RT-qPCR) en muestras agrupadas (*pooles*); b) evaluar el alcance, cobertura y tasa de adherencia a una estrategia de vigilancia del SARS-CoV-2 en personal de salud utilizando dicho método de detección; c) estimar

la incidencia anual de infección por SARS-CoV-2 en la población sujeta a la estrategia de vigilancia mencionada.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio bietápico en establecimientos públicos de salud de la ciudad de Bahía Blanca, con una primera etapa de validación de un método para detección del ARN viral (diseño de corte transversal) y una segunda etapa de desarrollo, implementación y evaluación de la estrategia de vigilancia (diseño de cohortes prospectivas). Se incluyó a 855 trabajadores, a los que se les realizaron 1764 hisopados en un período de 12 meses (15/09/20-15/09/21). La población elegible estuvo constituida por personal de salud perteneciente a grupos con mayor riesgo de exposición al SARS-CoV-2, que se desempeñaban en hospitales públicos de la ciudad. Los criterios de inclusión fueron:

- Personas de cualquier sexo, de 18 años o más, que dieran su consentimiento a participar en la investigación.
- Personas con mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 por su situación laboral, de acuerdo con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud<sup>15</sup>. Se consideró personal de salud con alto riesgo de exposición a quienes: a) asistieron directamente a un paciente con diagnóstico confirmado; b) tuvieron contacto cara a cara (dentro de un metro de distancia) con un caso confirmado; c) estuvieron presentes durante un procedimiento generador de aerosol realizado a un caso confirmado; d) estuvieron en un ambiente en el que se atendió a un caso confirmado; e) refirieron no haber utilizado al menos uno de los elementos de protección personal que se requiere para cada tipo de procedimiento; f) poseían una actividad laboral externa (por ejemplo, en un geriátrico o una clínica privada), en la cual una posible infección asintomática afectaría gravemente a una población vulnerable; g) se desempeñaban en cuidados críticos o en terapias intermedias del Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero o del Hospital Interzonal Dr. José Penna.

- Personas que no presentaban síntomas.

Las personas con antecedentes de infección probable o alineación confirmada de COVID-19 fueron excluidas.

### Etapas de la investigación

**Eta** **1:** Aplicación y validación clínica del método de detección

Los hisopados nasofaríngeos se recolectaron en 1 ml de solución fisiológica y se conservaron 24 h como máximo a 4°C hasta su procesamiento. Para la extracción de ARN se utilizó un kit comercial (*Quick-RNA Viral Kit, Zymo Research*) a partir de 200 µl de medio de transporte del hisopado. Luego se realizó una RT-qPCR para la detección del gen de la proteína de la envoltura (E) del SARS-CoV-2 utilizando sondas de hidrólisis (*TaqMan®*), descritas por Corman<sup>16</sup>. La utilización de un solo marcador genético ha sido avalada por la OPS (Organización Panamericana de la Salud) y la OMS una vez que se establece y se extiende

la circulación del virus SARS-CoV-2 en un área o país<sup>17</sup>. Se incluyó un control de detección del gen humano de la RNAsaP (RP), de acuerdo con lo descripto por el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention, EE.UU.*)<sup>18</sup>. Los oligonucleótidos y sondas fueron provistos por la empresa Inbio Highway (Argentina). Para la reacción de amplificación, se utilizó el kit comercial *GoTaq® Probe 1-Step RT-qPCR System* (Promega) y un termociclador RotorGene 6000 (Corbett Research).

Para el protocolo de *pooles*, en la extracción de ARN se utilizó un volumen final de 200 µl de una mezcla de muestras.

Para determinar la eficiencia de la qPCR del gen *E*, se preparó una serie de diluciones de un plásmido que codifica para el gen *E*, y se amplificó en triplicado utilizando el siguiente protocolo: 45 ciclos de 15 segundos a 95°C y 30 segundos a 58°C. Para la detección del gen *E* a partir del ARN viral, se incluyó un primer paso de transcripción reversa de 30 minutos a 45°C.

Para validar clínicamente la prueba, se realizó un estudio de corte transversal en 40 pacientes sintomáticos, a quienes se les aplicó de manera independiente el método de tamizaje individual y un método estándar de referencia (validado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [ANMAT]), ambos para la detección del gen *E*. Estas muestras fueron provistas por el Laboratorio Central del Hospital Interzonal, donde se había realizado la detección del gen *E* por un método validado (kit comercial *GeneFinder*). Se admitieron 20 muestras positivas y 20 negativas. El testeo individual se llevó a cabo por duplicado, ciego al método de referencia.

Luego se validó la detección sobre agrupamiento de muestras (*pooles*). Con los 40 hisopados se armaron 15 *pooles* de 5 muestras (12 positivos y 3 negativos), con distintos tipos de combinaciones desconocidas para el personal que luego realizó la detección del gen *E*. Los 12 *pooles* positivos se armaron teniendo en cuenta el peor escenario: 4 muestras negativas y 1 positiva. Para estimar la sensibilidad y especificidad del método por *pooles*, se empleó como método de referencia al que utilizó muestras individuales, validado previamente frente al kit comercial.

**Etapa 2:** Desarrollo, implementación y evaluación de la estrategia de vigilancia en personal de salud

Incluyó los siguientes pasos:

1. Selección de la población de estudio a cargo de responsables dentro de cada hospital y la Secretaría de Salud Municipal en función del lugar de trabajo, el riesgo de contagio secundario y el potencial impacto a nivel de los servicios de salud.

2. Realización de la prueba. Se implementó un tamizaje periódico voluntario a través de hisopados nasofaríngeos y posterior detección del ARN viral por la prueba de RT-qPCR en *pooles* previamente validada. Los hisopados fueron realizados por personal técnico o bioquímico designado por cada institución. Se sugería repetir el hisopado cada 15 días.

3. Detección de casos, rastreo de contactos y aislamiento.

Los resultados fueron informados a los individuos testeados por los responsables de cada institución. Se articulaba informando a los servicios de Infectología y Epidemiología de las instituciones, que se encargaban del aislamiento del infectado y de realizar el estudio de contactos y seguimiento del personal. Se efectuaba la notificación correspondiente al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud 2.0 (SNVS 2.0).

### Método de recolección y registro de datos de la vigilancia

Se desarrolló un sistema informático *ad hoc*, denominado *Vigi-Covid*, con tres aplicaciones modulares que integran toda la información en una única base de datos:

*Vigi-Covid-US* (app-web): Gestionada por el profesional responsable de cada centro de salud participante. Permitía administrar la inclusión del personal en la estrategia de vigilancia y el registro de datos de variables de interés sobre la población de estudio (sexo, edad, profesión, servicio y centro de salud), así como los criterios epidemiológicos para la selección del personal (por ejemplo, trabajo en área COVID o contacto estrecho). Este módulo se empleó también para organizar y programar las citas para el hisopador.

*Vigi-Covid-Hiso* (app-celular/tablet): Usada por el hisopador. La aplicación mostraba las diferentes citas semanales. Para cada cita se listaban los datos del personal que asistía según lo programado en el *Vigi-Covid-US*. En la cita, el hisopador confirmaba cada hisopado registrando el evento en la base de datos y generaba un código único de identificación, que permitía etiquetar apropiadamente la muestra enviada al laboratorio.

*Vigi-Covid-Lab* (app-web): Usada por el personal del laboratorio. Permitía agrupar los hisopados recientes y crear listas de trabajo. Los resultados se registraban para cada hisopado junto con diversos datos de interés bioquímico: modalidad de análisis (por *pool* o individual), datos del umbral de ciclos (Ct) para cada gen analizado (gen *E*, gen *RP*) para cada modalidad.

El sistema informático en tres aplicaciones permitió, por un lado, ordenar los pasos en el trabajo y evitar errores en el proceso y, por el otro, garantizar la privacidad del personal incluido en el estudio, dado que únicamente los administradores accedían a los resultados del laboratorio asociados con cada individuo.

### Plan de análisis

**Etapa 1:** Aplicación y validación clínica del método de detección

Para determinar la eficiencia de amplificación del gen *E* a través de la qPCR, se establecieron los Ct de una serie de diluciones de un control positivo por triplicado (media ± desviación estándar). Se graficaron los valores de Ct vs. las diluciones. Los datos se ajustaron mediante análisis de regresión lineal por el método de mínimos cuadrados. La eficiencia fue calculada de acuerdo con la siguiente ecuación<sup>19</sup>:

$$E = 10^{-1/pendiente}$$

Se obtuvo una eficiencia de amplificación del 97% ( $R=0,99595$ ). Para la validación clínica de la prueba de tamizaje a través del gen *E* en muestras individuales y en *pooles* se calcularon los valores de sensibilidad y especificidad con sus respectivos intervalos de confianza. Para la validación de muestras individuales se midió la correlación entre los valores de Ct de ambos métodos a través del coeficiente de correlación de Pearson. No se estimaron los valores predictivos porque la muestra era intencional y no reflejaba la prevalencia real. Se emplearon los programas estadísticos SPSS 19 y Epidat 3.1.

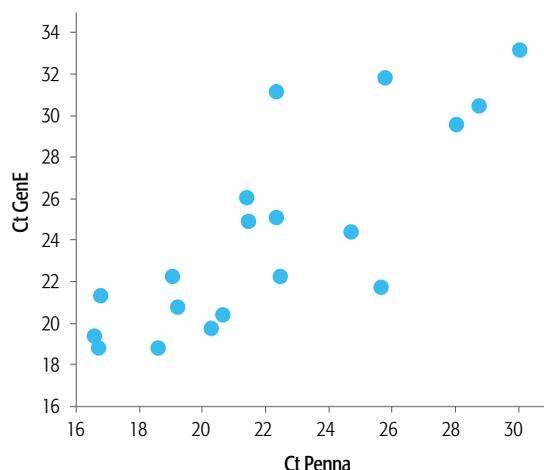
## Etapa 2: Desarrollo, implementación y evaluación de la estrategia de vigilancia en personal de salud

Se estimó el alcance de la estrategia a través de la cantidad de trabajadores incluidos y la desagregación de este indicador según edad, sexo, grupo de trabajo, servicio y centro de salud participante. Se estimó la cobertura en los hospitales participantes a partir de la cantidad de trabajadores de salud incluidos en la vigilancia con relación a la cantidad de trabajadores en los centros de salud participantes. La tasa de adherencia a la vigilancia se calculó como la razón entre el número de hisopados y el personal incluido en el estudio. La incidencia acumulada de SARS-CoV-2 en la población de estudio se estimó como la cantidad de casos positivos sobre la cantidad de personal testeado. Se estimó la incidencia anual para toda la población y su variación en distintos grupos definidos por institución, servicios y grupos de trabajo. Se estimó también la incidencia mensual y su variación en el período de estudio.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética Central de la Provincia de Buenos Aires y por el Comité de Bioética del Hospital Municipal Dr. Leónidas Lucero de Bahía Blanca. La participación fue voluntaria y con firma de consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio. Se cumplió con la Ley 25326 de Protección de los Datos Personales.

## RESULTADOS

**FIGURA 1.** Correlación entre los valores de Ct obtenidos con el método del Gen E (Ct Gen E) y con un método validado (Ct Penna).



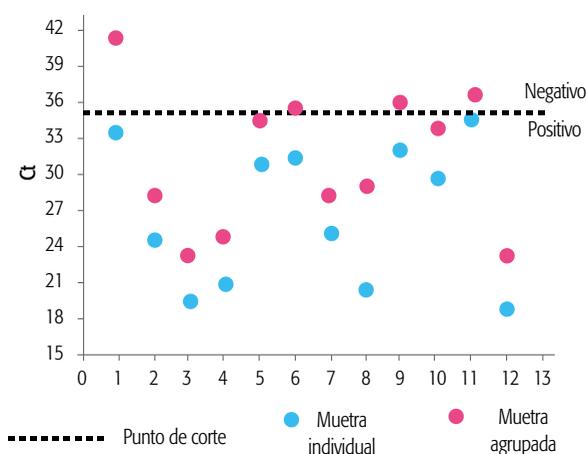
Aplicación y validación clínica del método de detección del ARN del SARS-CoV-2

La reacción de RT-qPCR se optimizó utilizando ARN aislado de hisopados positivos para el gen *E*. En algunas corridas se detectó fluorescencia en ciclos tardíos ( $Ct > 35$ ) en las reacciones de los controles negativos para el gen *E*. Estas señales inespecíficas han sido reportadas por otros autores<sup>20,21</sup>, y se atribuyen a las características del par de oligonucleótidos y sondas para el gen *E* principalmente cuando no se utilizan kits comerciales, como en el presente estudio. Por otro lado, varios estudios han demostrado que el valor de Ct se correlaciona inversamente con la presencia de partículas virales en las muestras de individuos asintomáticos, presintomáticos y sintomáticos, disminuyendo drásticamente en  $Ct > 35$ <sup>22,23</sup>. Debido a ello, se estableció el ciclo 35 como punto de corte.

La sensibilidad y la especificidad del método de testeo para el gen *E* fue, en ambos casos, del 95% (IC 95%: 75,1%-99,8%). Los valores de Ct obtenidos con el método del gen *E* en la mayoría de las muestras fueron superiores a los valores de Ct del método validado y determinados en el Hospital Interzonal (ver Figura 1). Esto pudo deberse a que estas muestras sufrieron al menos dos ciclos de congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  y descongelado previo a su utilización en la validación. Sin embargo, la correlación entre los valores de Ct obtenidos con ambos métodos fue alta ( $r$  de Pearson: 0,81).

La validación del método por *pooles* mostró una sensibilidad del 73% (IC 95%: 46%-99%) y una especificidad del 100%. Si bien el valor de Ct de los *pooles* positivos fue superior al de la muestra positiva testeada individualmente, la sensibilidad fue del 100% para aquellos *pooles* con muestras con Ct menor a 30 (ver Figura 2). Solamente se observaron falsos negativos cuando el Ct de la muestra positiva fue mayor a 30. Estas diferencias de Ct entre el testeo por *pooles* o individual podría deberse a la dilución de la muestra positiva al conformar el *pool*, por lo que,

**FIGURA 2.** Resultados de Ct del gen E en muestras positivas individuales y su correspondiente pool.



para reducir este efecto, se resolvió incluir en la vigilancia *pooles* de hasta 4 muestras.

### Estrategia de vigilancia epidemiológica en el personal de salud

La Tabla 1 describe la distribución de la población testeada por institución y por servicio hospitalario, el sexo, edad y grupo de trabajo del personal incluido. La cobertura de la

**TABLA 1.** Características sociodemográficas del personal de salud que adhirió a la estrategia de vigilancia.

Distribución del personal testeado por institución participante	
Institución	Número de personas (%)
Personal de hospitales (n = 760)	
Hospital Municipal Dr. L. Lucero	557 (65,2%)
Hospital Interzonal Dr. J. Penna	203 (23,7%)
Personal de organismos de Gobierno y PNA* (n = 95)	
Secretaría de Salud Municipal	35 (4,1%)
Centros de atención primaria COVID	35 (4,1%)
Centros de atención primaria No COVID	24 (2,8%)
Región Sanitaria I	1 (0,1%)
Total	855 (100%)
Distribución por unidad de servicio del personal hospitalario testeado (n = 760)	
Servicio hospitalario	Número de personas (%)
Terapia (incluye pediátrica)	142 (18,7%)
Guardia + UARA†	121 (15,9%)
Cirugía	92 (12,1%)
Clínica médica	87 (11,4%)
Laboratorio/Rayos	59 (7,8%)
Pediatría	40 (5,3%)
Otros servicios con baja participación‡	216 (28,4%)
Servicio no registrado	3 (0,4%)
Total personal hospitalario	760 (100%)
Distribución por sexo	
Número de personas (% del total registrado)	
Femenino	582 (68,1%)
Masculino	209 (24,4%)
No registrado	64 (7,5%)
Total	855 (100%)
Distribución por grupos de trabajo	
Número de personas	
Enfermero/a	331 (38,8%)
Médico/a	184 (21,5%)
Administrativo/a	91 (10,6%)
Limpieza	63 (7,4%)
Técnico/a	49 (5,7%)
Bioquímico/a	37 (4,3%)
Kinesiólogo/a	6 (0,7%)
Odontólogo/a	3 (0,4%)
Otros	91 (10,6%)
Total	855 (100%)
Distribución por edad	
Rango etario	18- 65 años
Promedio ± DS§	38,86 ± 9,7 años

\* PNA: Primer Nivel de Atención; † UARA: Unidad de Atención Respiratoria Aguda; ‡ Agrupa trabajadores de servicios de hospitales con baja participación en la estrategia (menor al 5%); § DS: Desviación estándar

vigilancia fue 54% (557/1030) en el Hospital Municipal y 16,9% (203/1200) en el Hospital Interzonal. La tasa de adherencia fue 2,06 (1764 hisopados en 855 trabajadores), con diferencias entre los centros participantes (ver Tabla 2). A lo largo del período de estudio, se identificaron 20 casos positivos asintomáticos en 855 individuos testeados, lo que representa una incidencia anual del 2,3% (IC 95%: 1,2%-3,4%). En la Figura 3 se describe la distribución a lo largo del año del número de individuos incluidos, hisopados y la tasa de incidencia mensual. El 60% de los casos positivos correspondieron a enfermeros (n=12), con una tasa de positivos en la población de enfermeros testeados de 3,6% (12/331) (ver Tabla 3). Cinco muestras positivas de individuos vacunados se enviaron a secuenciar al Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán" (INEI-ANLIS) en el marco del proyecto PAIS (Proyecto Argentino Interinstitucional de genómica de SARS-CoV-2), donde se detectaron las variantes Alfa linaje B.1.1.7 (Reino Unido), Gamma linaje P.1 (Manaos) y Lambda linaje C.37 (Andina).

Se detectó un total de 20 pacientes con presencia de ARN del gen E del SARS-CoV-2. Todos los pacientes refirieron no tener síntomas al momento del hisopado, y 16 de ellos desarrollaron síntomas durante el aislamiento. La Tabla 4 describe los Ct obtenidos en las muestras de los individuos positivos y sus respectivos *pooles*. Los pacientes 1, 18, 19 y 20 no presentaron síntomas, y sus Ct del gen E fueron 32,2, 32,0, 23,0 y 34,0, respectivamente.

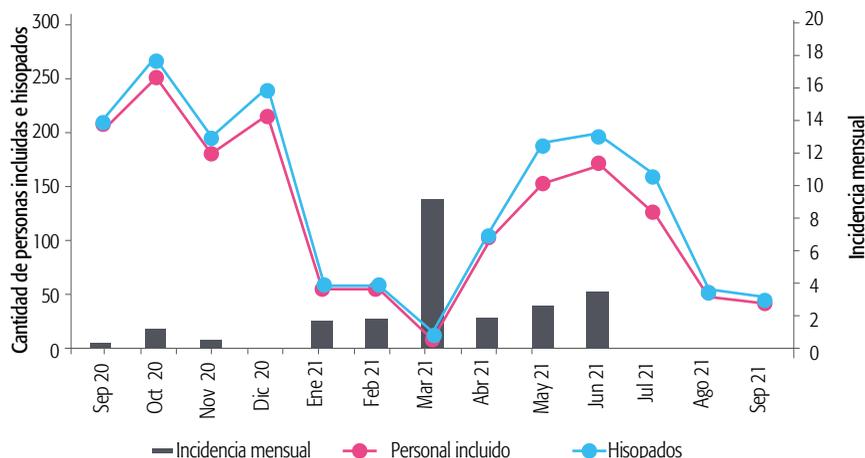
### DISCUSIÓN

Esta investigación constituyó una experiencia inédita en la región, en la que distintas instituciones de los ámbitos político, asistencial, académico y científico coordinaron acciones para el abordaje de un problema complejo como la detección precoz de casos de COVID-19 en trabajadores de salud asintomáticos, un grupo de alta prioridad desde la perspectiva epidemiológica y sanitaria. El inicio de este estudio ocurrió al comienzo de la primera ola significativa de contagios por COVID-19 en la ciudad y región (agosto de 2020), un contexto temporal y espacial muy particular, caracterizado por la limitada disponibilidad de pruebas diagnósticas que solo se empleaban en casos sintomáticos, el registro de dos brotes hospitalarios en la ciudad, y la

**TABLA 2.** Tasa de adherencia por institución participante.

Institución	Número de personas	Número de hisopados	Tasa de adherencia*
Hospital Municipal Dr. L. Lucero	557	1374	2,47
Hospital Interzonal Dr. J. Penna	203	219	1,08
Secretaría de Salud Municipal	36	36	1,00
Centros de atención primaria COVID	35	80	2,29
Centros de atención primaria No COVID	24	55	2,29
Total	855	1764	2,06

\* Número de hisopados/número de personas

**FIGURA 3.** Distribución a lo largo del año del número de individuos incluidos, hisopados y la tasa de incidencia mensual.**TABLA 3.** Distribución y tasas de individuos COVID positivos (n=20) por institución, servicios en hospitales y grupos de trabajo.

Institución	Tasa de incidencia
Centros de atención primaria COVID	2,8% (1/35)
Hospital Municipal Dr. L. Lucero	2,8% (16/557)
Hospital Interzonal Dr. J. Penna	1,4% (3/203)
Centros de atención primaria No COVID	0,0% (0/24)
Región Sanitaria I	0,0% (0/1)
Secretaría de Salud Municipal	0,0% (0/35)
Servicio Hospitalario	Tasa de incidencia
Pediatría	5,0% (2/40)
Guardia + Unidad de Atención Respiratoria Aguda	3,3% (4/121)*
Cirugía	3,2% (3/92)
Terapia (incluye pediátrica)	2,8% (4/142)
Otros servicios con baja participación †	2,4% (4/216)
Clínica médica	2,3% (2/87)
Laboratorio/Rayos	0,0% (0/59)
Servicio no registrado	33,3% (1/3)
Grupo de trabajo	Tasa de incidencia
Enfermero/a	3,60% (12/331)
Otros	2,2% (2/91)
Médico/a	2,1% (4/184)
Limpieza	1,6% (1/63)
Administrativo/a	1,1% (1/91)
Bioquímico/a	0,0% (0/37)
Kinesiólogo/a	0,0% (0/6)
Odontólogo/a	0,0% (0/3)
Técnico/a	0,0% (0/49)

\* Los 4 casos positivos fueron de la Guardia; † Agrupa trabajadores de servicios de hospitales con baja participación en la estrategia.

**TABLA 4.** Valores de Ct obtenidos para las muestras positivas para el test del gen E (n=20).

Nº de muestra	Ct muestra en pool*	Ct muestra individual†
1	33,1	32,2
2†	22,0	20,3
3†	22,7	21,5
4†	29,1	23,3
5†	28,6	19,2
6†	26,5	24,0
7†	17,9	24,3
8†	17,9	16,7
9†	27,0	24,4
10†	14,1	13,3
11†	29,1	26,6
12†	17,5	16,0
13†	19,6	17,7
14†	24,3	22,2
15†	33,2	23,0
16†	29,2	26,6
17†	30,4	28,5
18	32,2	32,0
19	24,9	23,0
20	34,0	34,0

\* Valor de Ct obtenido para el agrupamiento de 4 muestras con resultado positivo para el test de RT-qPCR; † Valor de Ct obtenido para la muestra positiva analizada en forma individual, luego de la apertura del pool positivo; ‡ Muestras pertenecientes a personas que durante el aislamiento desarrollaron síntomas compatibles con COVID-19.

carencia de vacunas a nivel global.

Sobre la base de la infraestructura y capacidades propias del Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), se validó un método para la detección del ARN del SARS-CoV-2 con el fin de emplearlo en la vigilancia del personal de salud. Posteriormente, a través del trabajo coordinado entre las distintas instituciones participantes y la traslación del método de detección desarrollado al ámbito asistencial, se logró implementar la vigilancia en personal esencial asintomático tanto en el primer nivel como en los hospitales públicos de mayor complejidad.

En ese contexto, el aislamiento precoz de casos fue crítico para prevenir nuevos brotes hospitalarios, que tanto impacto tuvieron en la respuesta efectiva del sistema de salud local y regional, en los pacientes y también en la comunidad. A lo largo del período se detectaron 20 casos positivos entre los 855 trabajadores incluidos en la vigilancia; aunque esto representa una incidencia anual relativamente baja (2,3%) en la población de estudio, implica la prevención de potenciales brotes al permitir el aislamiento precoz de personal infectado asintomático. Esta frecuencia coincide con lo consignado en otros estudios. Según un metaanálisis sobre los resultados de la vigilancia de COVID-19 en personal de salud con métodos basados en la RT-PCR, sobre 75 859 trabajadores incluidos en 70 estudios, el porcentaje agrupado fue 11% (IC 95%: 7%-15%). De los casos positivos, el 48% no presentaban síntomas al momento del tamizaje. Se identificaron apenas 4 estudios sobre vigilancia en personal asintomático y, en este caso, el porcentaje agrupado fue 5% (IC 95%: 1%-13%)<sup>24-27</sup>. Coincidentemente con los resultados registrados en este metaanálisis y dos estudios posteriores a su publicación<sup>14,28,29</sup>, la incidencia más alta se observó en la población de enfermeros (3,6%). Sin duda, el personal de enfermería es el que más tiempo está en contacto con los pacientes, tanto sospechosos como confirmados de COVID-19. En este caso también fueron los que más se adhirieron al testeo voluntario, probablemente conscientes de su mayor riesgo.

La incidencia mensual más elevada se observó en marzo de 2021 (Figura 3). De todos modos, este valor corresponde a un número muy limitado de casos bajo vigilancia, en un período de baja adherencia al testeo y alta cobertura de la vacunación en el personal de salud y grupos de riesgo, aunque baja cobertura en la población general. Según datos del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires<sup>30</sup>, en abril de 2021 la población vacunada pertenecía mayoritariamente al grupo de trabajadores de salud, en el cual se había alcanzado una cobertura del 94% con la primera dosis. Era un escenario que requería mayor vigilancia, ya que se habían detectado casos positivos en individuos oligo y asintomáticos vacunados. El aislamiento de este personal y el rastreo de sus contactos posiblemente permitió reducir la transmisibilidad viral, en especial a pacientes y población general aún sin vacunación.

En un contexto de limitada disponibilidad de testeos se aplicó y validó un método de detección alternativo, que pudo ser implementado con fines de vigilancia en los distintos ámbitos asistenciales. La detección de casos, en especial la realizada de manera precoz y al inicio de nuevas olas, es una herramienta clave en el control de la pandemia. Para amplificar la capacidad de testeos y generar importantes ahorros de costo, tiempo y trabajo, se incluyó el uso de *pooles* de muestras. Esta prueba se realizó sobre la base de esquemas de agrupamiento de muestras desarrollados para el cribado y estimación de tasas de prevalencia de una variedad de enfermedades infecciosas<sup>31,32</sup> y estudios previos en el contexto de la pandemia<sup>33,34</sup>. El uso de *pooles* se recomienda, sobre todo, en poblaciones con baja incidencia de la enfermedad, ya que se espera una baja proporción de apertura de *pooles* positivos y, por lo tanto, reduce el número de ensayos efectivos comparando con el testeo individual. Por esta razón, resultó apropiado para la vigilancia en poblaciones asintomáticas al momento de realizarse el estudio. Además se buscó incrementar la eficiencia agrupando muestras de individuos que trabajaran en el mismo servicio. Con estas consideraciones aún en los meses de aumento de casos (segunda ola, abril-julio de 2021), el testeo en *pooles* resultó más conveniente que el testeo individual.

Otro aspecto central del estudio se relaciona con la implementación del método en el marco de la estrategia de vigilancia. El alcance y cobertura de la estrategia en los centros participantes, así como la adherencia del personal, presentaron variaciones importantes, lo que respondería a múltiples factores vinculados al contexto externo (etapas de la pandemia e inicio de la vacunación) y a nivel de los individuos (menor aceptabilidad ante una percepción de un riesgo menor a contraer la enfermedad). El mayor alcance de la vigilancia se correlacionó con las dos primeras olas de la pandemia en la ciudad. Una situación particular se observó en enero-marzo de 2021, cuando se produjo un incremento de la incidencia de casos en la población general, pero con un descenso marcado del número de voluntarios al testeo. Esta situación podría estar relacionada con el elevado porcentaje del personal de salud con esquema completo de vacunación. Sin embargo, al inicio de la segunda ola se detectaron individuos positivos asintomáticos que tenían régimen completo de vacunación. La aparición de casos en personal vacunado incidió en la reactivación de la participación en la vigilancia.

La cobertura de la vigilancia en las instituciones participantes fue muy dispar. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos datos son aproximados, ya que durante la pandemia el personal activo disminuyó por diferentes razones (riesgo, edad mayor a 60 años, trabajo a distancia, etc.). Además, la inclusión en el proyecto fue voluntaria y comprendió al personal en riesgo de infección.

En líneas generales, la tasa de adherencia no fue elevada, dado que la estrategia contemplaba la realización periódica de testeos en cada individuo sujeto a la vigilancia y se

observó un bajo porcentaje de repetición del testeado en el mismo individuo: 6 de cada 10 participantes se sometieron a un único hisopado a lo largo de todo el período de estudio. Esto puede atribuirse, como se mencionó previamente, a factores de contexto y organizacionales pero, sobre todo, individuales, ya que el hisopado era de carácter voluntario. En algunas ocasiones el personal mostró resistencia a ser testeado de manera regular por la incomodidad que generaba el hisopado nasofaríngeo.

Retrospectivamente, puede definirse que 16 de los 20 casos positivos eran presintomáticos, ya que desarrollaron síntomas, y los restantes se mantuvieron asintomáticos. No se realizó una prueba diagnóstica confirmatoria en esos 20 individuos antes del aislamiento debido a la falta de reactivos y la situación de emergencia sanitaria. Al inicio de la implementación de este estudio, el test confirmatorio de COVID-19 era efectuado por un solo hospital público en la ciudad y estaba dirigido a individuos sintomáticos únicamente. Además, la prueba del gen E tenía alta sensibilidad y especificidad respecto al test diagnóstico. No se sabe con certeza si los individuos asintomáticos poseían partículas infectivas en sus muestras y, por lo tanto, podían llegar a transmitir el virus. Varios estudios sugieren transmisión viral por asintomáticos<sup>6,12-14</sup>, por lo que se decidió realizar el aislamiento de los 20 individuos positivos por PCR.

#### RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

El proyecto incluyó un trabajo interdisciplinario, a través del cual fue posible validar y emplear un método para la detección del ARN del SARS-CoV-2 en la vigilancia de personal de salud, y permitió estimar la frecuencia de esta infección en personal asintomático. Su implementación contribuyó a fortalecer las políticas de cuidado del recurso humano de salud en momentos críticos de la pandemia. La detección y aislamiento precoz de casos en personal asintomático pudo haber contribuido a reducir el riesgo de nuevos brotes hospitalarios y la consecuente propagación

de la enfermedad a la comunidad. La implementación de la estrategia de vigilancia trasciende la pandemia COVID-19, dado que las pruebas diagnósticas y la plataforma de información desarrolladas podrían ser empleadas a futuro en la vigilancia de otras patologías.

#### RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

El proyecto contribuyó a fortalecer los vínculos y el trabajo conjunto entre instituciones de salud de la ciudad de Bahía Blanca, organismos de toma de decisiones en políticas sanitarias, la Universidad Nacional del Sur y el CONICET (a través del INIBIBB). Tuvo un alto impacto en la capacitación del personal del laboratorio del Hospital Municipal en biología molecular e impulsó el desarrollo de una nueva área especializada en esa rama en el Laboratorio Central.

#### RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

En agosto de 2020, los testeos en Bahía Blanca solo se realizaban en individuos sintomáticos y estaban limitados a un laboratorio de análisis clínicos privado y un hospital público. Existía una demanda insatisfecha, con necesidad de desarrollar nuevas plataformas de testeos. Además, en el comienzo de la pandemia, no había certezas sobre la transmisión viral y reinaba la incertidumbre en cuanto al contagio a través de individuos oligo o asintomáticos. El principal objetivo en ese momento era prevenir y controlar la transmisión comunitaria, sobre todo en la población de trabajadores de salud no vacunados, por el peligro de generar brotes hospitalarios. La investigación permitió hacer aportes significativos en cada uno de los aspectos mencionados y constituye un ejemplo de estudio con enfoque traslacional, en el que investigadores básicos, clínicos y sanitaristas se complementaron para responder a una necesidad generada por la pandemia de SARS-CoV-2.

**AGRADECIMIENTOS:** Al Bíoq. Ezequiel Jouglard, Subsecretario de Atención Integral de la Salud, Secretaría de Salud de la Municipalidad de Bahía Blanca, a las Lic. Laura González y María Luz Benvenuti, Directora y Jefa de Unidad, respectivamente, del Laboratorio Central del Hospital Interzonal Dr. José Penna, a la Dra. Graciela Pennacchiotti, Directora del Laboratorio Central del Hospital Municipal y al Dr. Maximiliano Núñez y la Bíoq. Jorgelina Scuffi, Director Ejecutivo y Jefa de Epidemiología, respectivamente, de la Región Sanitaria I de la Provincia de Buenos Aires, a la Dra. Elsa Baumeister, Directora del Servicio de Virosis Respiratorias, INEI-ANLIS, y a los Dres. Daniel Vega y Sergio Vera, Rector y Secretario de Ciencia y Tecnología, respectivamente, de la Universidad Nacional del Sur, por el apoyo al proyecto.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES:** Todos los autores han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

**Cómo citar este artículo:** Esandi MC, Marinovich J, Bergé I, García NA, German OL, Ayala-Peña VB, *et al.* Vigilancia epidemiológica de COVID-19 mediante testeos agrupados focalizada en trabajadores de salud asintomáticos en Bahía Blanca. *Rev Argent Salud Pública.* 2022;14 Supl COVID-19:e55. Publicación electrónica 12 de Sept 2022.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(16):6146-6151. doi: 10.1073/pnas.0307506101.
- <sup>2</sup> COVID-19: protecting health-care workers. *Lancet*. 2020;395(10228):922. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30644-9.
- <sup>3</sup> Diamong M, Woskie L. Covid-19: Protecting frontline healthcare workers—what lessons can we learn from Ebola? *The British Medical Journal Opinion* [Internet]. 2020 [citado 4 Jul 2022]. Disponible en: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/03/25/healthcare-workforce-safety-and-ebola-in-the-context-of-covid-19/>
- <sup>4</sup> Nienhaus A, Hod R. COVID-19 among health workers in Germany and Malaysia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4881. doi: 10.3390/ijerph17134881.
- <sup>5</sup> Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(4):474-475. doi: 10.1111/irv.12743.
- <sup>6</sup> Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):362-367. doi: 10.7326/M20-3012.
- <sup>7</sup> Furukawa NW, Brooks JT, Sobel J. Evidence supporting transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 while presymptomatic or asymptomatic. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):e201595. doi: 10.3201/eid2607201595.
- <sup>8</sup> Wu P, Liu F, Chang Z, Lin Y, Ren M, Zheng C, et al. Assessing Asymptomatic, Presymptomatic, and Symptomatic Transmission Risk of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis*. 2021;73(6):e1314-e1320. doi: 10.1093/cid/ciab271.
- <sup>9</sup> Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020;94:154-155. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.020.
- <sup>10</sup> Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
- <sup>11</sup> Organización Mundial de la Salud. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 4 Jul 2022]. Disponible en: [www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf](http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf)
- <sup>12</sup> Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10):2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
- <sup>13</sup> Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ*. 2020;368:m1165. doi: 10.1136/bmj.m1165.
- <sup>14</sup> Gomez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Diaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in health-care workers: a living systematic review and meta-analysis of prevalence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes. *Am J Epidemiol*. 2021;190(1):161-175. doi: 10.1093/aje/kwaa191.
- <sup>15</sup> Organización Mundial de la Salud. Health workers exposure risk assessment and management in the context of COVID-19 virus: interim guidance, 4 March 2020 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 4 Jul 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331340>
- <sup>16</sup> Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- <sup>17</sup> Organización Panamericana de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus responsable de la COVID-19 [Internet]. Washington D. C.: OPS; 2020 [citado 4 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-con-virus-covid-19>
- <sup>18</sup> Centers for Disease Control and Prevention. 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2021 [citado 4 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/134922/download>
- <sup>19</sup> Rasmussen R. Quantitation on the LightCycler. En: Meuer S, Wittwer C, Nakagawara K, editores. *Rapid Cycle Real-Time PCR. Methods and Applications*. Heidelberg: Springer Press; 2001. p. 21-34.
- <sup>20</sup> Chen C, Hsieh L, Lin S, Wang C, Huang Y, Lin S, et al. Optimization of the CDC Protocol of Molecular Diagnosis of COVID-19 for Timely Diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):333. doi: 10.3390/diagnostics10050333.
- <sup>21</sup> Konrad R, Eberle U, Dangel A, Treis B, Berger A, Bengs K, et al. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(9):2000173. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000173.
- <sup>22</sup> Yamada S, Fukushi S, Kinoshita H, Ohnishi M, Suzuki T, Fujimoto T, et al. Assessment of SARS-CoV-2 infectivity of upper respiratory specimens from COVID-19 patients by virus isolation using VeroE6/TMPRSS2 cells. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e000830. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000830.
- <sup>23</sup> Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(32):2001483. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483.
- <sup>24</sup> Graham NS, Junghans C, Downes R, Sendall C, Lai H, Mckirdy A, et al. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. *J Infect*. 2020;81(3):411-419. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.073.
- <sup>25</sup> Vahidy F, Sostman HD, Bernard D, Boom ML, Drews AL, Christensen PA, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection among asymptomatic healthcare workers in greater Houston: a cross-sectional analysis of surveillance data from a large healthcare system. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2016451. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16451.
- <sup>26</sup> Olalla J, Correa AM, Martin-Escalante MD, Hortas ML, Martin-Sendarrubias MJ, Fuentes V, et al. Search for asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 in health-care workers during the pandemic: a Spanish experience. *QJM*. 2020;hcaa238. doi: 10.1093/qjmed/hcaa238. Publicación electrónica 10 Ago 2020.
- <sup>27</sup> Fusco FM, Pisaturo M, Iodice V, Bellopede R, Tambaro O, Parrella G, et al. COVID-19 among healthcare workers in a specialist infectious diseases setting in Naples, Southern Italy: results of a cross-sectional surveillance study. *J Hosp Infect*. 2020;105(4):596-600. doi: 10.1016/j.jhin.2020.06.021.
- <sup>28</sup> Barrett ES, Horton DB, Roy J, Gennaro ML, Brooks A, Tischfield J, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in previously undiagnosed health care workers in New Jersey, at the onset of the U.S. COVID-19 pandemic. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):853. doi: 10.1186/s12879-020-05587-2.
- <sup>29</sup> Zheng L, Wang X, Zhou C, Liu Q, Li S, Sun Q, et al. Analysis of the infection status of healthcare workers in Wuhan during the COVID-19 outbreak: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2109-2113. doi: 10.1093/cid/ciaa588.
- <sup>30</sup> Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. Boletín epidemiológico. Semana 16. Año 2021 [Internet]. La Plata: MSPBA; 2021 [citado 4 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.ms.gba.gov.ar/sitios/media/files/2021/04/BOLETIN-EPIDEMIOL%C3%93CICO-MSALPBA-SE16.pdf>
- <sup>31</sup> Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, Foust E, Wolf L, Williams D, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1873-1883. doi: 10.1056/NEJMoa042291.
- <sup>32</sup> Van TT, Miller J, Warshauer DM, Reisdorf E, Jerrigan D, Humes R, et al. Pooling nasopharyngeal/throat swab specimens to increase testing capacity for influenza viruses by PCR. *J Clin Microbiol*. 2012;50(3):891-896. doi: 10.1128/JCM.05631-11.
- <sup>33</sup> Ben-Ami R, Klochendler A, Seidel M, Sido T, Gurel-Gurevich O, Yassour M, et al. Large-scale implementation of pooled RNA extraction and RT-PCR for SARS-CoV-2 detection. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1248-1253. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.009.
- <sup>34</sup> Yelin I, Aharony N, Tamar ES, Argoetti A, Messer E, Berenbaum D, et al. Evaluation of COVID-19 RT-qPCR Test in Multi sample Pools. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2073-2078. doi: 10.1093/cid/ciaa531.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.